基于比率低频振幅甲状腺功能亢进症患者的脑功能研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0498

武肖然 [1]，王晓岳 [1]，耿艺博 [1]，张红星 [1,2]，张海三 [1*]

1.453002 河南省新乡市，新乡医学院第二附属医院影像科 新乡市多模态脑影像重点实验室 新乡市精神影像工程技术研究中心

2. 453003 河南省新乡市，新乡医学院心理学院

*通信作者：张海三，教授；Email：zhs386@163.com

基金项目：河南省高校科技创新团队（18IRTSTHN025）

【摘要】 背景 甲状腺功能亢进症（简称甲亢）与精神疾病发生相关，目前神经病理生理机制不明。 **目的** 本研究通过静息态功能磁共振成像（rs-fMRI）分析甲亢患者脑自发活动异常模式，并探讨甲亢患者脑损害的神经影像学特征。**方法** 纳入甲亢患者 25 例作为甲亢组及性别、年龄、受教育程度与甲亢组无显著差异的健康志愿者 28 例作为对照组。所有被试者均接受 rs-fMRI 检查，通过测量全脑比率低频振幅（fractional amplitude of low-frequency，fALFF）反映局部脑自发活动。使用 SCL-90 评估被试者的心理健康状况。应用相关方法分析 mfALFF 值与临床变量及心理症状之间的关系。**结果** 与对照组相比，甲亢组右侧小脑蚓部 7 区（MNI：3,-75,-27;*t*=4.3807）、左侧丘脑（MNI：-6,-6,0;*t*=3.5448）、右侧丘脑（MNI：6,-3,3;*t*=4.3559）的 mfALFF 值升高，左侧小脑后叶（MNI：-39,-81,-27;*t*=-3.4015）、左侧眶部额中回（MNI：-9,57,0;*t*=-5.2534）、左侧额下回（MNI：-51,15,18;*t*=-3.7407）的 mfALFF 值降低；相关分析发现，右侧小脑蚓部 7 区的 mfALFF 值与焦虑（*P*=0.037,*r*=-0.419）、敌对（*P*=0.046,*r*=-0.402）因子评分呈负相关。**结论** 右侧小脑蚓部脑自发活动异常可能是甲亢患者脑损害的重要影像学标记。

【关键词】 比率低频振幅；心理症状；脑损伤；磁共振成像；甲状腺功能亢进症

Brain Function Study Based on Fractional Amplitude of Low-frequency in Patients with Hyperthyroidism

WU Xiao-ran[1]，WANG Xiao-yue[1]，GENG Yi-bo[1]，ZHANG Hong-xing[1,2]，ZHANG Hai-san[1]*

1.Department of Radiology，The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University，Xinxiang Key Laboratory of Multimodal Brain Imaging，Xinxiang Psychiatric Imaging Engineering Technology Research Center，Xinxiang 453002，China

2.School of Psychology，Xinxiang Medical University，Xinxiang 453003，China

**Corresponding author: ZHANG Haisan，Professor；Email：zhs386@163.com*

【Abstract】 Background Hyperthyroidism is associated with the development of mental diseases, and the neuropathophysiological mechanism is unknown. **Objective** In this study, resting state functional magnetic resonance imaging (rs-FMRI) was used to analyze the abnormal patterns of spontaneous brain activity in patients with hyperthyroidism, and to explore the neuroimaging characteristics of brain damage in patients with hyperthyroidism. **Methods** 25 patients with hyperthyroidism were enrolled as the hyperthyroidism group and 28 healthy volunteers with no significant difference in gender, age and education level were enrolled as the control group. All subjects underwent RS-FMRI, which measured fractional low-frequency amplitude of the whole brain ratio (fALFF) to reflect local spontaneous brain activity. The mental health of the subjects was assessed using SCL-90. Correlation method was used to analyze the relationship between mfALFF value and clinical variables and psychological symptoms. **Results** Compared with the control group, the hyperthyroidism group right cerebellar vermis region 7 (MNI: 3,-75,-27;*t*=4.3807), left thalamus (MNI: -6,-6,0;*t*=3.5448), right thalamus (MNI: 6,-3,3;*t*=4.3559), the left posterior cerebellar lobe (MNI: -39,-81,-27;*t*=-3.4015), left orbital middle frontal gyrus (MNI: -9,57,0;*t*=-5.2534) and left inferior frontal gyrus (MNI: -51,15,18;*t*=-3.7407) reduced the mfALFF value; Correlation analysis showed that mfALFF value of right cerebellar vermis region 7 was negatively correlated with anxiety (*P*=0.037,*r*=-0.419) and hostility (*P*=0.046,*r*=-0.402) factor scores. **Conclusion** Abnormal spontaneous activity in the vermis of the right cerebellum may be an important imaging marker of brain damage in patients with hyperthyroidism.

【Key words】 Fractional amplitude of low-frequency；Psychological symptoms；Brain damage；Magnetic resonance imaging；Hyperthyroidism

Fund program: Henan University Science and Technology Innovation Team Support Program（18IRTSTHN025）

甲状腺功能亢进症，简称甲亢，主要由循环中甲状腺激素过量所致，是临床常见的内分泌心身疾病。既往研究发现，甲亢年患病率约为 0.7%[1]。甲亢患者除有心悸、多汗、消瘦等躯体症状外，常合并心理障碍，出现抑郁、焦虑、恐怖、人际关系敏感等负面情绪[2]。负性情绪的产生同时也可导致甲亢病情的恶化和复发，形成恶性循环[3]。流行病学研究发现，在抑郁症患者中，甲亢发病率约为 5.2%，且甲状腺功能障碍会增加精神分裂症、阿尔兹海默病等精神疾病患病风险[4-6]。fALFF 方法是一种改进的 ALFF 方法，不同于 ALFF 方法，该技术可有效抑制噪声、脑脊液等非特异性信号成分，显著提高局部脑区自发神经活动的灵敏度和特异性，使得研究结果更可靠[7]。本研究采用 fALFF 方法探究甲亢患者脑自发活动的变化，以期为甲亢患者脑损害的神经病理机制提供客观影像学参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

甲亢组选自 2014 年 12 月至 2016 年 6 月在新乡市

中心医院门诊拟行 I^{131} 治疗的典型甲亢患者 25 例，纳入标准：（1）符合甲状腺功能亢进症的相关诊断标准，参照（2011 版 ATA/AACE《甲亢和其他病因甲状腺毒症诊治指南》)；（2）性别不限，年龄 18-45 岁；（3）右利手；（4）能完成本课题全部内容。

对照组选自从医院和临近社区招募的健康志愿者 28 例，纳入标准：（1）甲状腺激素均在正常范围内 FT3 = 3.67-7.1pmol/L，FT4 = 7.5-21.2pmol/L，TSH = 0.34-5.6uIU/mL；（2）性别不限，年龄 18-45 岁；（3）右利手；（4）性别、年龄、文化程度均与甲亢组相匹配。

排除标准：（1）有重大躯体疾病者；（2）有精神疾病病史者；（3）有神经器质性疾病者；（4）有精神活性物质依赖或病史者；（5）一级亲属有精神病或神经系统疾病家族史者；（6）有 MRI 检查禁忌症者；（7）不配合检查的患者。

本研究已获得新乡医学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准（批准文号：XYEFYLL—（科研）- 2013-01），所有参与者及法定监护人都表示同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 心理症状评估 由专业的精神科医生使用 SCL-90 量表对被试者的心理健康状况进行评估。该量表共包括 90 个评估指标，分别从 9 个心理情绪方面进行评估，包括躯体化、强迫、人际关系、忧郁、焦虑、敌对、恐惧、偏执及精神病性等方面。每个项目均采用 1-5 级评分，被试者得分越高，心理健康状况越差。

该量表具有容量大、反映症状丰富、较准确刻画被试的自觉症状等特点，对临床上各种精神病患的判断具有较高敏感性，常被用于群体心理问题筛查[8]。

1.2.2 磁共振扫描 应用新乡医学院第二附属医院医学影像科 3.0 T 西门子磁共振系统及配套 16 通道头部专用线圈行图像采集。被试者仰卧，应用泡沫垫减少头部运动、耳塞减少扫描仪噪声，并被告知在扫描过程中要保持闭眼清醒状态。首先行常规 T1WI 和 T2WI 扫描，排除颅脑结构异常者，然后行静息态功能扫描，采集设计如下：层数=33，层厚=4mm，层间隔=0.8mm，矩阵=64×64、重复时间=2000ms，回波时间=30ms，翻转角度=90°，视野=220×220mm^2，平面分辨率=3.75×3.75，扫描时间=8min。

1.2.3 数据处理 使用 DPABI 软件包 V3.1 进行数据处理：将原始图像转换为 NIfTI 格式，常规舍弃前 10 个时间点的图像，对剩余图像进行时间校正、头动校正、空间标准化（选用 EPI 模板），并使用 4 mm 的平滑核进行高斯平滑。采用 REST 软件对图像进行带通滤波（0.01Hz< f< 0.08hz）、消除线性趋势。使用线性回归方法将 24 个头动参数（FD）、白质信号及脑脊液信号作为协变量去除。剔除头动平移大于 2mm 或旋转角度大于 2°的被试者。

1.2.4 fALFF 分析 通过傅里叶转换将时间序列信息转换为频域信息得到频域功率谱，功率谱求平方根后，获得 ALFF。设定频段(0.01–0.08Hz)ALFF 值除以整个频段 ALFF 值得到 fALFF。最后，将每个体素的 fALFF 值除以全脑信号幅值的均值，得到 mfALFF 空间图。采用 DPABI 软件包进行双样本 *t* 检验，比较两组的全脑 fALFF 值，得到与对照组相比甲亢组异常的脑区。

1.2.5 统计分析 采用 SPSS20.0 对一般资料进行分析。分类资料采用 $\chi 2$ 检验；符合正态分布的计量资料用 ($\bar{x}$±s)表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布的计量资料采用中位数(下四分位数,上四分位数)表示，组间比较采用非参数检验。应用 DPABI 软件进行 fALFF 分析，以年龄、性别、受教育年限、FD 为协变量，采用独立样本 *t* 检验分析两组间 mfALFF 差异，使用 GRF 校正，采用单个体素水平 P<0.001，簇体素数 fALFF>18 个进行校正，簇水平 P<0.05 为差异有统计学意义的区域。并对甲亢组组间差异脑区的 mfALFF 值分别与 FT3、FT4、TSH 和 SCL-90 量表各因子均分进行偏相关分析。

2 结果

2.1 一般资料及心理学评估

甲亢组与对照组在性别、年龄、受教育程度方面无统计学差异（P>0.05），甲亢组血清 FT3、FT4 水平高于对照组，TSH 水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），详见表 1。甲亢组在焦虑、敌对、其他等因子评分方面高于对照组，差异有统计学意义（P>0.05），详见表 2。

表 1 被试者人口学资料比较($\bar{x}$±s)

Table 1 Comparison of demographic data of subjects

组别	例数	年龄（岁）	性别（例）		受教育程度（例）		FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH
			男	女	初中及以下	高中及以上			
甲亢组	25	31.72±7.70	7	18	14	11	36.07±15.73	65.95±21.63	0.01±0.02
对照组	28	29.62±10.06	11	17	11	17	5.01±0.92	14.92±2.94	3.45±1.00
χ^2/*t* 值	-	0.854	0.75		1.481		-	-	-
P 值	-	0.402	0.386		0.224		<0.001	<0.001	<0.001

注：-为无相关数据，FT3=游离三碘甲状腺原氨酸，FT4=游离四碘甲状腺原氨酸，TSH=促甲状腺激素

表 2 甲亢组与对照组 SCL-90 量表评分比较[M,(P25,P75)]

Table 2 Comparison of SCL-90 scale scores between hyperthyroidism group and control group

组别	例数	躯体化	强迫	人际关系	抑郁	焦虑	敌对	恐怖	偏执	精神病性	其他
甲亢组	25	1.70(1.20,2.10)	1.16(1.00,1.75)	1.22(1.11,2.00)	1.30(1.11,1.920	1.50(1.16,2.08)	1.50(1.16,2.08)	1.14(1.00,1.28)	1.16(1.00,1.75)	1.20(1.05,1.40)	1.28(1.14,1.85)
对照组	28	1.40(1.20,1.60)	1.16(1.00,1.50)	1.16(1.11,1.44)	1.19(1.07,1.44)	1.33(1.04,1.50)	1.33(1.04,1.50)	1.14(1.00,1.28)	1.16(1.00,1.50)	1.10(1.00,1.30)	1.14(1.00,1.25)
Z 值	-	-1.754	-0.831	-0.896	-1.221	-3.011	-2.023	-1.279	-0.831	-1.339	-2.779
P 值	-	0.079	0.406	0.37	0.222	0.003	0.043	0.201	0.406	0.181	0.005

注：SCL-90=症状自评量表

2.2 组间 fALFF 差异分析结果

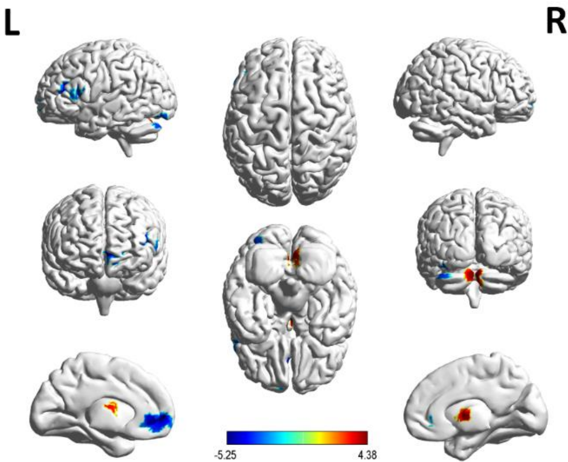
在静息状态下，与对照组相比，甲亢组右侧小脑蚓部 7 区、双侧丘脑的 mfALFF 值升高，左侧小脑 Crus1 区、左侧眶部额中回、左侧额下回的 mfALFF 值降低，差异有统计学意义（GRF 校正，体素水平 $P<0.001$，簇水平 $P<0.05$），见表 3，图 1。

表 3 甲亢组与对照组 mfALFF 差异脑区

Table 3 Differences in mfALFF brain regions between the hyperthyroidism group and the control group

差异脑区	体素数量	MNI 坐标 X	Y	Z	*T* 值
右侧小脑蚓部 7 区	42	3	-75	-27	4.3807
左侧丘脑	27	-6	-6	0	3.5448
右侧丘脑	20	6	-3	3	4.3559
左侧小脑 Crus1 区	20	-39	-81	-27	-3.4015
左侧眶部额中回	72	-9	57	0	-5.2534
左侧额下回	21	-42	33	18	-3.7470

注：MNI=蒙特利尔神经研究所。



注：图中红色区域为甲亢患者 mfALFF 值增高脑区；蓝色区域为甲亢患者 mfALFF 值降低脑区。

图 1 甲亢患者大脑皮质 mfALFF 异常区域结果图

Figure 1 Results of mfALFF abnormalities in cerebral cortex in hyperthyroidism patients

2.3 临床相关性结果分析

与对照组相比，甲亢组右侧小脑蚓部 7 区的 mfALFF 值与焦虑（$P=0.037, r=-0.419$，图 2）、敌对（$P=0.046, r=-0.402$，图 3）因子评分呈负相关。

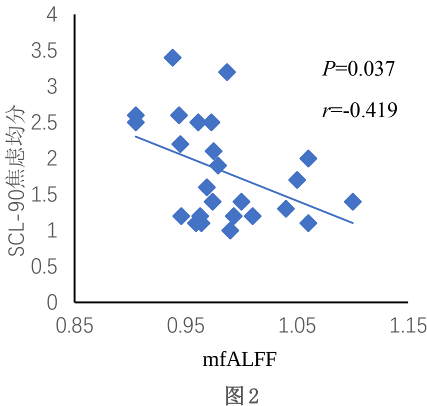


图 2

注：SCL-90=症状自评量表，mfALFF=平均比率低频振幅

图 2 小脑蚓部 mfALFF 值与焦虑因子分相关图

Figure2 Correlation between mfALFF value of cerebellum vermis and anxiety factor

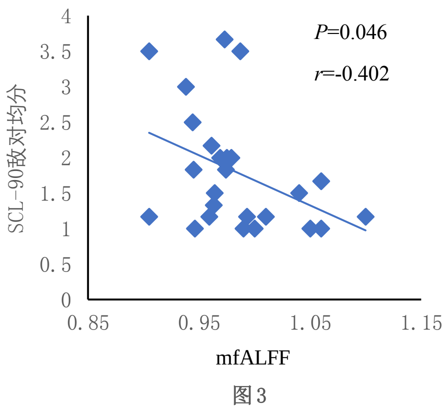


图 3

注：SCL-90=症状自评量表，mfALFF=平均比率低频振幅

图 3 小脑蚓部 mfALFF 值与敌对因子分相关图

Figure 3 Correlation between mfALFF value and hostile factors in cerebellar vermis

3 讨论

本研究发现，与对照组相比，甲亢组心理健康状况

不佳，存在焦虑、敌对及其他负性情绪，与之前的研究结果相一致[2]。动物研究表明，甲亢可导致大鼠脑内 5-羟色胺、多巴胺等单胺类神经递质水平显著升高，这与焦虑样行为的增加有关[9]。一般来说，甲状腺激素已知生理作用大致可分为两个过程，调节生长发育及调节新陈代谢。甲状腺激素的代谢作用与活性氧(reactive oxygen species ，ROS)产生和氧化应激相关。过量甲状腺激素分泌可扰乱线粒体的基础代谢，改变线粒体的呼吸速率，从而调节 ROS 的产生，损害神经传递[10]。氧化应激的失衡会对神经元造成损害[9]。甲状腺激素受体作为甲状腺激素作用的中介物[11]，在脑中分布存在明显的区域异质性。

在本研究中，与对照组相比，甲亢组右侧小脑蚓部 7 区的 mfALFF 值升高，左侧小脑后叶的 mfALFF 值降低，且右侧小脑蚓部 7 区的 mfALFF 值与焦虑、敌对因子评分呈负相关。修雁等[12]证实右侧小脑蚓部局部血流量减低。Gobel 等[13]认为短期甲亢可引发小脑后叶灰质体积增加，从而引发运动及工作记忆异常。Li 等[14]发现甲亢患者小脑后叶度中心性降低，同时小脑后叶和内侧额回内在功能连接降低，认为这可能是构成甲亢患者情绪障碍的病理生理基础。一直以来，小脑被认为是调节平衡与运动的重要中枢，目前，越来越多的研究表明，小脑同时也参与调节一些非运动功能的调节，如情绪、认知以及情感的调节等[15-17]。小脑作为甲状腺激素在脑内的公认靶点之一[18]，甲状腺激素可通过甲状腺激素受体影响小脑浦肯野细胞的形态发育以及小脑颗粒细胞的增殖[19]。在一项动物实验中，Toyoshi 等[20]发现甲状腺激素参与多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质的降解。小脑及其相关皮质受多巴胺和去甲肾上腺素支配[21]，单胺类激素反应代谢物的增多可诱导氧化应激，导致局部脑组织损伤[9]。小脑的损伤，尤其是小脑后叶和小脑蚓部的病变可致“小脑认知情感综合征”，临床上常表现为执行功能受损、语言障碍、空间认知障碍以及情绪情感障碍[22]。小脑蚓部与下丘脑、杏仁核和海马之间存在功能性相互联系，而这些脑区通常被认为与情绪调节有关[23]。先前的结构神经影像学研究表明，小脑蚓部体积的减小与精神分裂症的发生有关[24]。临床研究发现，小脑蚓部损伤患者焦虑、攻击行为有所增加[25]。小脑与大脑部分脑区在焦虑情绪产生中起协同作用。PET 研究发现，焦虑症患者小脑、丘脑、腹侧纹状体等脑区神经代谢率明显增高[26]。因此，小脑在调节情绪行为的整合网络中发挥着重要作用，而小脑蚓部可能与焦虑、敌对等负性情绪的表达有关，与之前的研究结果一致[27-28]。

本研究发现，与对照组相比，甲亢组双侧丘脑 mfALFF 值增高。一方面，甲状腺激素可影响丘脑皮层的正常发育[29]。另一方面，甲状腺激素可致丘脑局部多巴胺及 5-羟色胺含量显著增加，并可致丘脑局部单胺氧化酶活性增高，多巴胺代谢产生的反应物可加剧甲亢引起的氧化应激，并导致 DNA 损伤，表现出严重的组织损伤[9]。浦肯野细胞作为小脑的主要输出细胞，它的退化和丢失会导致小脑深部核的去抑制，继而引起丘脑及大脑皮层过度兴奋[30]，从而可以解释甲亢患者所出现的双侧丘脑自发活动增强。

在本研究中甲亢组左侧眶部额中回、左侧额下回 mfALFF 值较对照组降低。先前的神经影像学研究发现甲亢患者额叶局部存在脑功能的异常。张利红等[31]应用 ReHo 方法研究甲亢患者脑自发活动发现，甲亢患者额中回、眶额叶 ReHo 值减低，与本研究的实验结果相类似。之前的研究表明，甲亢可导致额叶局部葡萄糖代谢降低[32]。磁共振波谱研究显示，甲亢患者前额叶皮层局部胆碱/肌酸含量显著下降，N -乙酰天冬氨酸/肌酸升高[33]。这可能是甲亢患者额叶局部脑自发活动异常的神经病理机制。此外，张利红等发现在不同焦虑程度的分组中，ReHo 值存在显著差异，表明脑自发活动异常与焦虑情绪相关。然而，在本研究中额叶局部异常的脑自发活动与负性情绪之间未发现显著的相关关系，未来将加大样本量进一步考证。

综上所述，本研究发现甲亢患者心理健康状况较差，出现焦虑、敌对及其他心理症状。右侧小脑蚓部脑自发活动异常可能是甲亢患者脑损害的重要影像学标记。

本研究同样也存在着许多不足之处。首先，样本量相对较小，增加样本量有利于提高甲亢患者心理、情绪评测的准确度以及本研究的可信度；其次，这是一项横断面研究，结合既往研究我们发现约一半以上的甲亢患者需要配合心理治疗，而心理治疗后脑功能的改变是否可逆有待于进一步研究。

作者贡献：武肖然负责研究实施、数据统计分析、结果分析与解释、论文撰写及修订；王晓岳、耿艺博负责数据预处理、数据收集整理；张红星负责实验设计、研究指导、研究的实施与可行性分析；张海三负责论文修改、质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突

参考文献

[1] Caputo M,Pecere A,Sarro A,et al.Incidence and prevalence of hyperthyroidism: a population-based study in the Piedmont Region, Italy.[J]. Endocrine, 2020,69(1): 107-112. DOI:10.1007 /s12020-020-02222 -7.

[2] 夏春梅,翟慧,佟玉英,等.甲状腺功能亢进患者心理健康与冲动性人格关系[J].中国公共卫生,2012, 28(11):1491-1493.
Xia Ci, Zhai H, Tong YY, et al. Relationship between mental health and impulsive personality in patients with hyperthyroidism [J]. Chin J Public Health,2012, 28(11):1491-1493.

[3] 王黛燕,张伟,郑天生,等.焦虑抑郁对甲状腺功能亢进患者的影响[J].中华全科医学,2021,19(01):89-92. DOI:10.16766 /j.cnki.issn.1674-4152.001739.
Wang DY,Zhang W, Zheng TS,et al.Anxiety depression effect on thyroid function of hyperthyroidism patients [J]. Chinese general medicine, 2021, 12 (01) : 89-92. DOI:10.16766/j.cnki. issn.1674-4152.001739.

[4] 张建,岳莹莹,刘玉局,等.抑郁症患者甲状腺功能异常的流行病学调查[J].临床精神医学杂志, 2013,23 (03):187-188.
Zhang J, Yue YY, Liu YJ,et al.An epidemiological survey of

thyroid dysfunction in patients with depression [J].Clin psychopharmacol,2013,23 (03): 187-188.
[5] Tost M,Monreal JA,Armario A,et al.Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin.[J]. Clinical drug investigation,2020,40 (1):1-14. DOI:10.1007/s40261-019-00854-w.
[6] Ge FF, Zhu DL,Tian MJ, et al. The Role of Thyroid Function in Alzheimer's Disease. [J].Journal of Alzheimer's disease: JAD,2021,83(4):1553-1562.DOI: 10.3233/JAD-210339.
[7] Zou QH,Zhu CZ, Yang YH,et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF . J Neurosci Methods (2008) 172(1):137-141. DOI:10.3233/JAD-210339.
[8] 朱旭,胡英哲,王婷婷,等.新冠肺炎流行期大众心理症状调查[J].中国心理卫生杂志,2020,34(08):703-709.
Zhu X, Hu YZ, Wang TT, et al. A survey of public psychological symptoms during the COVID-19 epidemic period [J]. Chin J mental health,2020,34(08):703-709.
[9] Shahat AS,Hassan WA,El-Sayed W M.N-Acetylcysteine and Safranal prevented the brain damage induced by hyperthyroidism in adult male rats.[J]. Nutritional neuroscience, 2020,25(2):1-15. DOI:10.1080/1028415X.2020.1 7 43917.
[10] Villanueva I,Alva-Sánchez C,Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration.[J].Oxidative medicine and cellular longevity, 2013,2013:218145. DOI:10.1155/2013/218145.
[11] Tedeschi L,Vassalle C,Iervasi G,et al.Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action[J].Molecules, 2021,26 (23):7337. DOI:10.3390/MOLECULES26237337.
[12] 修雁. SPECT 脑血流灌注显像的方法学及在评价甲亢患者脑功能损害中的应用研究[D].复旦大学,2009.
Xiu Y. Study on the methodology of SPECT cerebral perfusion imaging and its application in the evaluation of brain function impairment in patients with hyperthyroidism [D]. Fudan University, 2009.
[13] Gobel A, Heldmann M, Gottlich M, et al.Effect of Experimental Thyrotoxicosis on Brain Gray Matter: A Voxel-Based Morphometry Study.[J].European thyroid journal,2015,4(Suppl 1):113-118. DOI:10.1159/000398793.
[14] Li L,Zhi MM, Hou ZH, et al. Abnormal brain functional connectivity leads to impaired mood and cognition in hyperthyroidism: a resting-state functional MRI study.[J]. Oncotarget,2017,8(4):6283-6294.DOI:10.18632/oncotarget. 14060.
[15] Klaus J, Schutter DJ.L.G. Functional topography of anger and aggression in the human cerebellum [J]. NeuroImage,2021, 226 :117582:. DOI:10.1159/000398793.
[16] Habas C. Functional Connectivity of the Cognitive Cerebellum [J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2021,15:642225. DOI:10.3389/FNSYS.2021.642225.
[17] Cattaneo Z, Ferrari C, Ciricugno A,et al. New Horizons on Non-invasive Brain Stimulation of the Social and Affective Cerebellum.[J]. Cerebellum (London, England),2021: 1-15. DOI:10.1007/S12311-021-01300-4.
[18] Liu YY,Brent G A. The Role of Thyroid Hormone in Neuronal Protection.[J]. Comprehensive Physiology, 2021,11(3):2075-2095. DOI:10.1002/CPHY.C200019.
[19] Morte B,Manzano J,Scanlan T,et al.Deletion of the thyroid hormone receptor alpha 1 prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2002, 99(6):3985-3989.DOI:10.1073/pnas.062 413299.
[20] Toyoshi U, Taizo K, Masatoshi M. Hyperactive behavioral phenotypes and an altered brain monoaminergic state in male offspring mice with perinatal hypothyroidism[J]. Toxicology Reports,2019, 6(C):1031-1039.DOI:10.1016/j.toxrep.2019.10. 005.
[21] Arnsten Amy F T. Fundamentals of attention-deficit/ hyperactivity disorder: circuits and pathways. [J]. The Journal of clinical psychiatry,2006,67 Suppl 8: 7-12.
[22] Argyropoulos GPD, van D K, Adamaszek M, et al. The Cerebellar Cognitive Affective/ Schmahmann Syndrome:a Task Force Paper.[J]. Cerebellum (London, England),2020,19(1): 102-125. DOI:10.1007/s12311-019-01068-8.
[23] Sacchetti B,Scelfo B,Strata P.The Cerebellum: Synaptic Changes and Fear Conditioning[J]. The Neuroscientist, 2005,11(3):217-227. DOI:10.1177/1073858405276428.
[24] Wang J G, Zhou L, Cui C L, et al. Gray matter morphological anomalies in the cerebellar vermis in first-episode schizophrenia patients with cognitive deficits.[J].BMC psychiatry,2017, 17(1):374. DOI:10.1186/s12888-017-1543-4.
[25] Richter S ,Schoch B,Kaiser O,et al. Behavioral and affective changes in children and adolescents with chronic cerebellar lesions. [J].Neurosci Lett.2005; 381(1-2) :102-107. DOI:10. 1016/j.neulet.2005.02.011.
[26] Kilts C D,Kelsey J E,Knight B,et al.The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy.[J]. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology,2006,31 (10) :2243-2253. DOI:10.1038/sj.npp.1301053.
[27] Jackman SL,Chen CH,Offermann HL,et al. Cerebellar Purkinje cell activity modulates aggressive behavior.[J]. eLife,2020, 9:53229. DOI:10.7554/eLife.53229.
[28] Moreno-Rius J.The cerebellum in fear and anxiety- related disorders[J].Prog Neuropsycho pharmacol Biol Psychiatry. 2018V85N:23-32.DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.04.002.
[29] Ausó, E,Cases O,Fouquet C,et al.Protracted expression of serotonin transporter and altered thalamocortical projections in the barrelfield of hypothyroid rats.[J]. The European journal of neuroscience,2001,14 (12):1968-1980.DOI:10.1046/j.0953-81 6x.2001.01815.x.
[30] Margaret LB. Brief report: Neuroanatomic observations of the brain in pervasive developmental disorders[J]. J Autism Dev Disord.1996,26(2):199-203.DOI: 10.1007/BF02172012.
[31] 张利红.甲状腺激素异常伴神经精神症状患者脑功能区研究[D].第三军医大学,2014.
[32] Miao Q,Zhang S,Guan Y H,et al.Reversible changes in brain glucose metabolism following thyroid function normalization in hyperthyroidism.[J]. AJNR. American journal of neuroradiology,2011, 32(6):1034-1042. DOI:10.3174/ajnr.A24 49.
[33] Kumar M,Singh S,Rana P,et al. Neurometabolite Changes in Hyperthyroid Patients Before and After Antithyroid Treatment: An in vivo 1H MRS Study [J]. Frontiers in Human Neuroscience,2021,15:739917. DOI:10.3389/FNHUM.2021.73 9917.